

ARTIKEL PENELITIAN

Efikasi Misoprostol Rektal Intraoperasi Seksio Cesarea Versus Oksitosin dalam Mengurangi Jumlah Perdarahan untuk Mencegah Perdarahan Post Partum: Penelitian *double blind randomised controlled trial*

Milhan¹, Ariawan Soejono², Shinta Prawitasari³

^{1,3}Departemen Obstetri dan Ginekologi FK-KMK UGM

²Bagian/SMF Obstetri Ginekologi FK Undip/RS Kariadi, Semarang

Korespondensi: milhan12003@yahoo.com

Submisi: 15 Agustus 2019; Revisi: 26 Agustus 2019; Penerimaan: 27 Agustus 2019

ABSTRACT

Background : Post partum hemorrhage is one of the etiologies of maternal death. After cesarean, uterotonic in the form of infusion of oxytocin (20-40 IU) or rectal misoprostol (200-600 µg) is given for postoperative uterine contractions in patients at risk of postpartum hemorrhage. This study was done comparing the two uterotonic agents.

Objective: To compare the use of rectal misoprostol three tablets (600 µg) and use of oxytocin 20 IU during cesarean section to reduce the amount of bleeding to prevent postpartum hemorrhage in advanced health facilities.

Method: This study is a double blind randomized controlled trial. The study population was inpatients of obstetric ward of Datu Sanggul Hospital, Rantau. The sample size was determined by the Kirkwood and Sterne formula of 84. The participants were randomly divided into groups of misoprostol and oxytocin. Pharmaceuticals provide drugs and placebo in an unrecognizable form. For the misoprostol group a 600 µg misoprostol tablet was prepared for rectal use plus a pre-filled syringe of normal saline solution. The oxytocin group prepared placebo tablets for rectal use plus a syringe with oxytocin of 20 IU and a normal saline solution.

Results and Discussion: In group 1 (misoprostol) with 42 subjects, the subjects with bleeding less than 1000 ml there are 41 (97.6%) and bleeding more than or equal to 1000 ml is 1 (2.38%). In group 2 (oxytocin) with subjects, the subjects with bleeding less than 1000 ml were 36 (85.7%) and the subjects with bleeding more than 1000 ml were 6 (14.3%).

Conclusion: There was a significant difference in the amount of bleeding between group misoprostol and oxytocin group. Because the mean rank of the misoprostol group is lower it group can be concluded that: "The amount of bleeding in the use of rectal misoprostol three tablets (600 µg) is less than the use of oxytocin 20 IU during cesarean section". Among confounding variables, prolonged labor and presence of delay factors, correlated with the amount of bleeding. A variable that can be used to predict the amount of bleeding is the presence of delay.

Keywords: Amount of bleeding; oxytocin; misoprostol; postpartum hemorrhage

ABSTRAK

Latar Belakang: Perdarahan post partum adalah salah satu etiologi kematian ibu. Setelah operasi caesar, uterotonik dalam bentuk infus oksitosin (20-40 IU) atau misoprostol rektal (200-600 µg) diberikan untuk kontraksi uterus pasca operasi pada pasien dengan risiko perdarahan post partum. Penelitian ini dibuat membandingkan kedua agen uterotonik tersebut.

Tujuan: Mengetahui perbandingan penggunaan misoprostol rektal tiga tablet (600 µg) dan penggunaan oksitosin 20 IU selama operasi seksio cesarea untuk mencegah perdarahan post partum di fasilitas kesehatan tingkat lanjut.

Metode: Penelitian ini adalah *double blind randomised controlled trial*. Populasi penelitian adalah pasien rawat inap ruang kebidanan dan kandungan RSUD Datu Sanggul, Rantau. Besar sampel ditentukan dengan rumus Kirkwood dan Sterne sebesar 98. Secara acak peserta dibagi ke kelompok misoprostol dan oksitosin. Farmasi menyediakan obat penelitian dan plasebo dalam bentuk yang tidak dapat dikenali. Untuk kelompok misoprostol disiapkan tablet misoprostol 600 µg untuk digunakan secara rektal ditambah spuit yang sudah diisi sebelumnya dengan larutan saline normal. Kelompok oksitosin disiapkan tablet plasebo untuk digunakan secara rektal ditambah jarum suntik dengan oksitosin 20 IU.

Hasil dan Pembahasan: Dari 42 sampel, kelompok misoprostol yang mengalami perdarahan kurang dari 1000 ml sebanyak 41 sampel (97,6%) dan yang perdarahan lebih dari atau sama dengan 1000 ml sebanyak 1 sampel (2,38%). Sedangkan dari 42 sampel kelompok oxytocin yang mengalami perdarahan kurang dari 1000 ml sebanyak 36 sampel (85,7%) dan yang perdarahan lebih dari 1000 ml sebanyak 6 sampel (14,3%).

Kesimpulan: Ada perbedaan bermakna antara jumlah perdarahan kelompok misoprostol dengan jumlah perdarahan kelompok oksitosin. Karena mean rank kelompok misoprostol lebih rendah dapat disimpulkan bahwa jumlah perdarahan pada penggunaan misoprostol rektal tiga tablet (600 ugr) lebih sedikit dibanding penggunaan oksitosin 20 IU selama operasi seksio cesarea". Di antara variabel-variabel perancu, riwayat partus lama dan adanya faktor keterlambatan, berhubungan dengan jumlah perdarahan. Variabel yang dapat digunakan untuk memprediksi jumlah atau banyaknya perdarahan faktor keterlambatan.

Kata Kunci: jumlah perdarahan; oksitosin; misoprostol; perdarahan postpartum

PENDAHULUAN

Perdarahan masih menjadi penyebab utama kematian dan morbiditas pada periode post partum terutama di negara-negara berkembang.^{1,2} Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) telah melaporkan 585.000 kematian karena kehamilan setiap tahunnya. Dua puluh lima persen kasus meninggal oleh karena perdarahan post partum dengan ketentuan kehilangan darah 500 ml selama persalinan vaginal atau 1000 ml dalam operasi seksio cesarea.²

Perdarahan post partum adalah salah satu komplikasi obstetrik yang paling umum terjadi pada ibu sehabis melahirkan dan termasuk tiga penyebab utama kematian ibu di seluruh dunia.³

Persalinan secara seksio cesarea (SC) adalah prosedur operasi mayor yang paling umum dilakukan pada perempuan di seluruh dunia dan angkanya terus meningkat baik di negara maju maupun negara berkembang. Pada tahun 2007, tingkat kelahiran SC secara global diperkirakan 15%.^{1,4}

Meskipun penggunaan oksitosin secara rutin dapat menurunkan perdarahan pasca persalinan, namun itu bukan obat yang aman untuk digunakan dalam pre-eklampsia, penyakit jantung, dan bedah caesar setelah partus lama. Ini memiliki inotropik negatif, efek anti-platelet, dan anti-diuretik, dan mungkin terjadi peningkatan denyut jantung.²

Selama bertahun-tahun, telah berkembang penggunaan misoprostol untuk mencegah dan pengelolaan perdarahan pasca salin. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mendaftarkannya sebagai obat esensial untuk perdarahan post partum pada tahun 2011.⁴

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbandingan penggunaan misoprostol rektal tiga tablet (600 ugr) dan penggunaan oksitosin 20 IU selama operasi seksio cesarea dalam mengurangi jumlah perdarahan di fasilitas kesehatan tingkat lanjut.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *double blind randomised controlled trial*. Populasi penelitian adalah pasien rawat inap yang menjalani operasi seksio cesarea di ruang kebidanan dan kandungan RSUD Datu Sanggul, Rantau, Kalimantan Selatan periode Januari 2018 sampai dengan Maret 2018. Besar sampel ditentukan dengan rumus Kirkwood dan Steme, dan diperoleh 42 di setiap kelompok. Total sampel 84.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah wanita hamil cukup bulan (lebih dari atau sama dengan 37 minggu) dengan janin tunggal yang menjalani operasi seksio cesarea. Kriteria Ekskusi: plasenta previa, solutio plasenta, problem koagulasi, riwayat SC 2 kali atau lebih, polihidramnion, macrosomia, hamil dengan gangguan jantung, liver atau ginjal.

Variabel pada penelitian ini, yaitu variabel bebas: pemberian misoprostol atau oksitosin. Variabel tergantung: jumlah perdarahan. Sedangkan Variabel perancunya adalah partus lama, usia, paritas, penghasilan, peserta BPJS/asuransi, dan adanya tiga keterlambatan.

Teknik randomisasi dilakukan melalui amplop tertutup. Sementara itu, farmasi menyediakan obat penelitian dan plasebo dalam bentuk yang tidak dapat dikenali. Untuk kelompok misoprostol disiapkan tablet misoprostol 600 µg untuk digunakan secara rektal ditambah spuit yang sudah diisi sebelumnya larutan saline normal. Kelompok oksitosin disiapkan tablet plasebo untuk digunakan secara rektal ditambah jarum suntik dengan oksitosin 20 IU dan larutan normal saline.⁴

Seorang petugas bertanggung jawab atas alokasi pasien menurut randomisasi. Pasien dan asesor juga sama-sama tidak mengetahui obat yang diberikan penelitian ini. Sesuai dengan pengacakan, setelah tali pusat dijepit, subyek dalam penelitian menerima 600 µg misoprostol rektal plus infus 500

ml larutan normal salin ditambah dengan plasebo dan dievaluasi selama 4 jam atau plasebo secara rektal ditambah infus 500 ml larutan normal saline ditambah dengan 20 IU Oksitosin drip dan dievaluasi selama 4 jam. Pemberian tambahan uterotonik diperbolehkan dalam kasus pendarahan melebihi 500 ml dalam jangka waktu empat jam.

Selama operasi, alat hisap (*suction*) digunakan untuk evakuasi cairan amnion melalui sayatan kecil di atas uterus, dan satu lagi digunakan untuk mengumpulkan darah. Setiap kasa kecil yang mengandung darah dianggap mengandung 20 ml, dan setiap meningkat 1 gram dianggap 1 ml darah. Item ini ditambahkan ke jumlah darah yang dikumpulkan dalam alat hisap (*suction*) dan dihitung sebagai jumlah kehilangan darah.

Kehilangan darah segera sampai empat jam pasca seksio cesarea diukur dengan *underpad* yang diketahui beratnya. *Underpad* ini ditimbang empat jam pasca seksio cesarea, dan kehilangan darah yang diperkirakan dari kenaikan bobot *underpad* sebagai: 1g \approx 1ml. Instrumen yang digunakan untuk menimbang bantalan adalah penimbangan skala

digital, yang memiliki sensitivitas 0,001 gm. Skalanya dikalibrasi sebelum menimbang dan juga selama menimbang. Instrumen dievaluasi kestabilannya, antar timbang reliabilitas adalah 0,98. *Underpad* ditimbang dalam tiga kali dan rata-rata dari tiga bobot itu masuk ke database.⁵

Jumlah total perdarahan adalah jumlah perdarahan selama operasi sampai 4 jam setelah operasi. Darah Rutin diperiksa sebelum dan 6 (enam) jam setelah operasi.

Analisis data statistik dilakukan pada software SPSS 24.0. Uji Chi Square digunakan untuk melihat perbedaan data kategorik sedangkan uji t digunakan untuk melihat perbedaan variabel kontinyu dalam dua kelompok. Estimasi: beda *mean*/beda proporsi + 95% *confidence interval*. Nilai $P < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik. Dilakukan analisis univariat dan multivariat.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Komparabilitas antara kedua kelompok tampak pada tabel 1.

Tabel 1. Komparabilitas Antar Kedua Variabel

Variabel Perancu		Kelompok Misoprostol	Kelompok Oksitosin	p	Jumlah Perdarahan < 1000 ml	Jumlah Perdarahan \geq 1000 ml	p
Umur	< 35 th	39	38	1,000	71	6	0,060
	\geq 35 th	3	4		6	1	
Paritas	\leq 2	32	32	1,000	61	4	0,146
	> 2	10	10		16	3	
Penghasilan	< 2 juta	9	17	0,098	21	5	0,264
	\geq 2 juta	33	25		56	2	
Riw Partus Lama	Ada	7	12	0,297	17	2	0,043 signifikan
	Tidak ada	35	30		60	5	
Keterlambatan	Ada	14	23	0,078	33	4	0,080
	Tidak ada	28	19		44	3	
Asuransi	Ada	33	27	0,227	57	3	0,191
	Tidak ada	9	15		20	4	

Dari hasil penelitian didapatkan: kelompok misoprostol 42 orang dan kelompok oksitosin 42 orang.

Pada Tabel di atas nilai p di sebelah kanan kedua kelompok, menghasilkan nilai p lebih dari 0,05, kecuali pada variabel riwayat partus lama nilai p 0,043.

Tabel 2. Hasil Analisis Multivariat Regresi Linear

Langkah	Variabel	Koefisien	Koefisien Korelasi	p
Langkah 1	Penghasilan/gaji	-61,184	-0,136	0,377
	Riw Partus Lama	16,801	0,034	0,756
	Ada terlambat/tidak	-201,439	-0,482	0,000
	Ada asuransi/tidak	0,524	-0,001	0,994
	Konstanta	1071,627		0,000
Langkah 2	Penghasilan/gaji	-61,573	-0,137	0,174
	Riw Partus Lama	16,795	0,034	0,755
	Ada terlambat/tidak	-201,463	-0,482	0,000
	Konstanta	1073,007		0,000
Langkah 3	Penghasilan/gaji	-59,153	-0,132	0,182
	Ada terlambat/tidak	-195,804	-0,469	0,000
	Konstanta	1089,882		0,000
Langkah 4	Ada terlambat/tidak	-208,798	-0,500	0,000
	Konstanta	1010,150		0,000

Tabel 3 menunjukkan hasil uji korelasi variabel perancu dengan variabel bergantung yaitu jumlah perdarahan.

Tabel 3. Hasil uji bivariat variabel perancu

Variabel	Distribusi	Uji Korelasi	r	p	Signifikansi
Umur	Normal	Pearson	0,047	0,671	Tidak signifikan
Paritas	Tidak Normal	Spearman	0,042	0,704	Tidak signifikan
Penghasilan	Tidak Normal	Spearman	-0,174	0,113	Tidak signifikan
Partus Lama	Tidak Normal	Spearman	-0,282	0,009	Signifikan
Terlambat/tidak	Tidak Normal	Spearman	-0,655	0,000	Signifikan
Asuransi/tidak	Tidak Normal	Spearman	0,145	0,187	Tidak signifikan

Di antara variabel-variabel perancu, riwayat partus lama dan adanya faktor keterlambatan, berhubungan dengan jumlah perdarahan. Sedangkan variabel perancu lain tidak berhubungan dengan jumlah perdarahan.

Selanjutnya dilakukan uji multivariat. Uji multivariat yang akan digunakan adalah regresi linear karena variabel tergantungnya adalah variabel dengan skala pengukuran numerik atau data kontinyu. Variabel yang dapat digunakan untuk memprediksi jumlah atau banyaknya perdarahan adalah variabel “Ada terlambat/tidak” dengan korelasi sebesar -0,500 (lihat kolom Beta pada hasil cetak SPSS)

Persamaan yang didapatkan adalah :

$$y = \text{konstanta} + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n$$

$$\text{Banyaknya atau jumlah perdarahan} = 1010,150 - 208,798 (\text{ada terlambat atau tidak})$$

Kelompok 1 (misoprostol) dari 42 subyek yang mengalami perdarahan kurang dari 1000 ml sebanyak 41 subyek (97,6%) dan yang mengalami perdarahan lebih dari 1000 ml sebanyak 1 subyek (2,38%). Sedangkan kelompok 2 (oksitosin) dari 42 subyek yang mengalami perdarahan kurang dari 1000 ml sebanyak 36 subyek (85, 7%) dan yang mengalami perdarahan lebih dari 1000 ml sebanyak 6 subyek (14,3%).

Tabel 4. Jumlah Perdarahan Kedua Kelompok

	Jumlah perdarahan < 1000 ml	Jumlah perdarahan ≥1000 ml	Mean Rank	RR	p
Kelompok Misoprostol	41 97,6%	1 2,38%	33,65	0.166	0,001
Kelompok Oksitosin	36 85,7%	6 14,3%	51,35	1	
Jumlah	77	7			

Oleh karena distribusi data tidak normal (tidak memenuhi syarat) untuk uji t tidak berpasangan, maka uji hipotesis yang dipakai adalah uji alternatif t test tidak berpasangan yaitu uji Mann-Whitney.

Dengan uji Mann-Whitney di atas Mean Rank atau rata-rata peringkat tiap kelompok yaitu pada kelompok Misoprostol rerata peringkatnya jumlah perdarahannya 33,65 lebih rendah daripada rerata peringkat jumlah perdarahan kelompok oksitosin yaitu 51,35. Apakah ini bermakna secara statistik? Dari tabel di bawahnya diperoleh angka signifikansi 0,001. Karena nilai $p < 0,05$ dapat dikatakan bahwa

ada perbedaan bermakna antara jumlah perdarahan kelompok misoprostol dengan jumlah perdarahan kelompok oksitosin.

Dari perhitungan diperoleh RR 0,166. Ini dapat diartikan bahwa dengan pemberian misoprostol 3 tablet rektal dapat menurunkan jumlah perdarahan menjadi 0,166 kali dibandingkan dengan pemberian oksitosin 20 IU intraoperasi seksio cesarea. Pengertian dapat pula dibalik, bahwa kemungkinan perdarahan pada pemberian oksitosin 20 IU adalah 6,02 kali ($1/0,166$) dibandingkan dengan misoprostol 3 tablet rektal intraoperasi seksio cesarea.

Tabel 5. Rerata dan Selisih Rerata Jumlah Perdarahan pada Kedua Kelompok

Kelompok	N	Mean	SD	Δ Mean	95%CI	p
Misoprostol	42	608,33	163,393	-152,381	67,606-237,156	0,001
Okstosin	42	760,71	222,660			

Dari hasil SPSS didapatkan, kelompok misoprostol mempunyai rata-rata jumlah atau banyaknya perdarahan 608,33 ml. ini lebih sedikit dibanding kelompok oksitosin yaitu 760,71 ml. Hal ini sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya, diantaranya penelitian Fazel dkk, dan Othman dkk juga penelitian Rajaci dkk, Forouzbakht dkk.^{5,8,9,10}

Subyek penelitian terbanyak adalah berusia kurang dari 35 tahun sebanyak 77 orang atau 91,7%, sedangkan yang berusia lebih dari 35 tahun hanya 8,3%. Variabel umur atau usia merupakan salah satu variabel perancu (confounding variabel) dalam penelitian ini. Pada penelitian ini, dari hasil analisis SPSS, variabel umur tidak berhubungan dengan jumlah perdarahan atau banyaknya perdarahan. Hal ini sesuai penelitian lain seperti penelitian Wang, yang mengatakan bahwa wanita usia lanjut tidak

memiliki efek terhadap kejadian seksio cesarea, persalinan dengan alat, dan perdarahan psot partum.¹⁹

Untuk variabel paritas dari hasil penelitian ini didapatkan tidak ada hubungan dengan jumlah perdarahan seksio cesarea. Hal ini sesuai dengan Wang yang menemukan bahwa wanita multipara dikaitkan dengan tingkat seksio cesarea yang lebih tinggi tapi tidak dengan jumlah perdarahan yang banyak.¹⁹

Variabel partus lama, pada penelitian ini ditemukan adanya hubungan antara partus lama dengan jumlah perdarahan selama seksio cesarea. Hal ini sesuai dengan penelitian Nyflot dkk, yang mengatakan adanya hubungan antara durasi persalinan aktif dengan perdarahan post partum.¹²

Penelitian ini sesuai dengan Firouzbakht dkk, dengan *The International Post Partum Haemorrhage Collaborative Group*, yang merekomendasikan bahwa partus lama merupakan salah satu faktor risiko potensial untuk perdarahan post partum.⁷

Adanya salah satu atau lebih keterlambatan dari tiga terlambat pada penelitian ini mempunyai hubungan signifikan dengan jumlah perdarahan seksio cesarea. Hal ini sesuai dengan penelitian dari Departemen Kesehatan, yang menyebutkan bahwa faktor tiga terlambat merupakan faktor yang tidak langsung menyebabkan kematian ibu yang mayoritas dikarenakan perdarahan, preeklampsia/ eklampsia dan infeksi.¹⁴

Variabel asuransi pada penelitian ini didapatkan bahwa tidak ada hubungan dengan jumlah perdarahan seksio cesarea. Penelitian oleh Justin dkk, dmenemukan ada hubungan antara asuransi dengan komplikasi ibu terkait kehamilan dan banyaknya rawat inap untuk komplikasi yang berhubungan dengan kehamilan.¹⁰

KESIMPULAN DAN SARAN

Di antara variabel-variabel perancu, riwayat partus lama dan adanya faktor keterlambatan, berhubungan dengan jumlah perdarahan.

Dari analisis multivariat, variabel yang dapat digunakan untuk memprediksi jumlah atau banyaknya perdarahan adalah variabel keterlambatan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adakinin AI, Orji E, Adakinin PO, Olaniyan O. 2013. Comparative Study of Rectal Misoprostol to Oxytocin Infusion in Preventing Postpartum Haemorrhage After Caesarean Section. *NJOG*. July-Dec 8(2): 34-37
- Alwani M, Singh S, Thakur R, Mishra S. 2014. A Randomized Study Comparing Rectally Administered Misoprostol After Spinal Anesthesia versus Intramuscular Oxytocin for Prevention of Postpartum Hemorrhage in Caesarean Section. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2014 Sep; 3(3): 512-515
- Chaudhuri P, Majumdar A. 2015. Sublingual Misoprostol as an Adjunct to Oxytocin during Caesarean Delivery in Women at Risk of Postpartum Hemorrhage. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 128 (2015): 48-52
- Conde-Agudelo A, Nieto A, Rosas A, Romero R. 2013. Misoprostol to Reduce Intraoperative and Postoperative Hemorrhage During Cesarean Delivery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. July ; 209(1): 40.e1-40.e17
- Callaghan WM, Kuklina EV, Berg CJ. 2010. Trends in postpartum hemorrhage: United States, 1994–2006. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:353.e1-6.
- Fazel MR, Samimi M, Fakharian E. 2013. A Comparison of Rectal Misoprostol and Intravenous Oxytocin on Hemorrhage and Homeostatic Changes During Cesarean Section. *M.E.J Anesth* 2013; 22(1)
- Firouzbakht M, Kiapour A, Omidvar S. 2013. Prevention of Postpartum Hemorrhage by Rectal Misoprostol: A Randomized Clinical Trial. 2013. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. 2013 January; 4(1): 134-137
- Hua J, Chen G, Xing F, Scott M, Li Q. 2013. Effect of Misoprostol versus Oxytocin During Caesarean Section: A Systematic Review and Meta-analysis. *BJOG* 2013; 120: 531-540
- <https://emedicine.medscape.com/article/275038-overview#a6>
- Justine AK, Rebecca JS, Frank W, et al. 2008. Association between Anaemia during Pregnancy and Blood Loss at and after Delivery among Women with Vaginal Births in Pemba Island, Zanzibar, Tanzania. *J HEALTH POPUL NUTR* 2008 Jun;26(2):232-240
- Khire dine I, Le Ray C, Dupont C, Rudigoz R-C, Bouvier-Colle M-H, et al. 2013. Induction of Labor and Risk of Postpartum Hemorrhage in Low Risk Parturients. *PLoS ONE* 8(1): e54858 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054858>
- Nyfløt LT, Stray-Pedersen B, ForseÅn L, Vangen S, 2017. Duration of labor and the risk of severe postpartum hemorrhage: A case-control study. *PLoS ONE* 12(4): e0175306. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175306>
- Othman ER, Fayez MF, Mohamed ED, et al. 2016. Sublingual Misoprostol versus Intravenous Oxytocin in Reducing Bleeding during and after Caesarean Delivery: A randomized Clinical Trial. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 55 (2016): 791-795
- Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI. Infodatin. 2014.
- Rajaci M, Karimi S, Shahboodaghi Z, et al. 2014. Safety and Efficacy of Misoprostol versus Oxytocin for the Prevention of Postpartum Hemorrhage. *Journal of Pregnancy*. volume 2014, article ID 713879
- Sanjay S, Kumar SA. 2012. Sublingual Misoprostol to Reduce Blood Loss at Cesarean Delivery. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2012 March-April; 62(2): 162-167

17. Seung-Ah C, Hye-Sook M and Sung-Il C. 2016. The income-based disparities in preeclampsia and postpartum hemorrhage: a study of the Korean National Health Insurance, cohort data from 2002 to 2013. *SpringerPlus* (2016) 5:895.
18. Shen, Jay J. and Wei, Hong, 2008. "Adverse Maternal Outcomes for Women with Different Health Insurance Statuses in Nevada," *Nevada Journal of Public Health*: Vol. 5: Iss. 1, Article 5.
19. Wang Y, Tanbo T, Byholm T, Henriksen T. 2011. The impact of advanced maternal age and parity on obstetric and perinatal outcomes in singleton gestations. *Arch Gynecol Obstet* (2011) 284:31–37
20. www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/profil-kesehatan-indonesia-2011.pdf profil kesehatan 2011